

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## Korean Patent Office

Registration # 0131375  
Registration Date 11-29-97

Issue # 1993-02196  
Publication # 1995-010916  
Publication Date: 5-15-95

Inventors: Song Shin Lee and Han Ku Lee

### Method of preparing long dissolving soft capsule Omeprazole

#### Abstract

This invention relate to use of glycerylmonostearate dissolved in vegetable oil and cimetidine, triethanolamine and choline to stabilize omeprazole to prepare soft capsule product. The ratio of omeprazole and mixture of stabilizers is 1 mole to range of 0.5 to 5.0 mole for uniform emulsification. The emulsified omeprazole was placed in soft capsule and sealed. This was then coated on the surface of capsule with slow dissolving plasticizing agent, diethylphthalate.

According to this invention, soft capsule is easier to prepare than hard capsule or tablet and there is advantage of obtain stability of the product.

#### Simple description of graphs

Figure 1: Effect of pH on the stability of omeprazole

Figure 2: Effect of glycerylmonostearate concentration on the stability of emulsion

Figure 3: Effect of cimetidine stabilizer on omeprazole emulsion stability

Figure 4: Effect of various plasticizing agent on the swelling rate in artificial stomach juice.

Figure 5: Effect of various plasticizing agent on the stability of soft capsule.

Figure 6: Effect of cimetidine concentration on the stability of soft capsule showing remaining amount of omeprazole.

Figure 7: Stability of omeprazole soft capsule containing triethanolamine as a stabilizer showing remaining amount of omeprazole.

Figure 8 and figure 9: In example 3(containing cimetidine) and example 10(containing triethylolcate) showing effect of stabilizer on retention time

#### Description of Invention

This invention related to manufacturing of soft capsule omeprazole that retard stomach acid secretion and protect stomach cells and can be taken by mouth. Omeprazole showed

strong retardation of stomach acid (Lancet, 1992, 11, 1223-1224). It can be used to treat stomach and duodenal ulcer effectively. However omeprazole is so unstable at acid that it has effectiveness issue. For example, the half life of omeprazole at pH 1 is about 5 hrs and 12 hrs at pH 6 (Pilforant, Cedesberg: Scand. J. Gastroenterology 96S.20). Also omeprazole can be decomposed by moisture or polar solvent. This can be prevented by preventing contact with moisture or use of alkali. By this principle the method was developed to deliver omeprazole to small intestine without degradation in stomach. In Korean Patent 91-4579, core was formed by small bead or tablet made of mixture of alkali omeprazole or mixture of alkali salt of omeprazole. This core can be dissolved quickly or as a tablet dispersing agent or water soluble polymer film forming agent. alkali pH buffering agent can be used between alkali core and outer long dissolving coating and one or more inert inner coating be used to make long dissolving coating. However, in this method there is no foul proof coating and preparation is very complicate. Also unnecessary alkali agents have to be used. In Korean Patent 91-1597, they used alkali type amino acid such as arginin, lysin or histidin. In this case also process is complicate and there is no guarantee for the stability. In other cases US Patent 2540979, German Patent 2336218, 1204363, 1617615, International Patent W085/03436, various methods were described regarding use of alkali to protect it and use of long dissolving coating agent so that it can be absorbed by small intestine.

Purpose of this invention relates to long term storage stability and stability at stomach environment and time delay agent dissolving quickly at alkali and absorbed quickly. This invention relate to method of insulating omeprazol from water or stomach acid by emulsifying omeprazol in corn oil with glycerylmonostearate and placing in soft capsule coated with long dissolving polymer. Furthermore the mixture of cimetidine, triethanolamine and choline was used to protect omeprazol from decomposing by small amount of moisture in corn oil and gelatin. We discovered that the best stability was obtained at the ratio of omeprazol and stabilizer mixture 1:0.5-3.0 mole. Therefore in this process mixture of cimetidine, triethanolamine and choline, which is safe for human consumption, was used as omeprazol stabilizer. Also this invention relates to method of preparing long dissolving omeprazole soft capsule that can be disintegrate at small intestine. This invention used glycerylmonostearate and corn oil as a emulsifier and mixture of cimetidine, triethanolamine and choline as a stabilizer. The ratio of omeprazol and mixture was 1: 0.5-3.0 mole. This invention also relates to method of preparing long dissolving soft capsule that coated with polymer and method of emulsifying omeprazol with corn oil in the presence of glycerylmonostearate as a emulsifier and also method of using edible stabilizer for omeprazol and also method of preparing soft capsule containing this emulsion.

#### Method of preparation:

First omeprazol is emulsified with corn oil in the presence of glycerylmonostearate and then mixture of cimetidine, triethanolamine and choline is added to omeprazol emulsion as a stabilizer. The ratio of omeprazol and stabilizer mixture is 1:0.5-3.0 mole basis. Then soft gelatin capsule is filled with his emulsion and sealed. Then the capsule is coated with

long dissolving coating agent consist of long dissolving polymer and plastic coating agent.  
More detail method will be described in experimental section.

#### 1) Emulsifying Procedure

Omeprazol has to be stable during storage and after taking orally. Omeprazol was stabilized by emulsifying with corn oil that do not liberate hydrogen ion. To prevent discoloration or decomposition of omeprazol mixture of cimetidine, triethanolamin and choline was added. For the stability of emulsion GMS was added to a mixer to make emulsion. Effect of GMS on the emulsion stability is shown in Figure 1.

Table 1. Effect of GMS concentration on the emulsion stability.  
(composition of emulsion was same as example 5 except that emulsifier concentration was varied)

<u>Emulsifier Concentration (W/V%)</u>	<u>Stability</u>
1%	60% separated after 40 hr
3%	10% separated after 70 hr

cimetidine, triethanolamine and choline were recommended. In preparation of omeprazole soft capsule the effect of cimetidine, triethanolamine and choline on the stability of omeprazole is shown as follows. According to example 1 and 2, GMS was added to corn oil and dissolved by heating and mixing and then cimetidine was added and then omeprazole was added and then emulsified by mixing thoroughly. After 6 hrs omeprazole content remained was measured. Cimetidine sample had 83% and sample without cimetidine was 54% (these are average of two determinations). (see Figure 3). Since there is an advantage of using cimetidine, triethanolamine and choline it is recommended to use mixture of cimetidine, triethanolamine and choline. The usage of stabilizer mixture is about 0.5-3.0 mole per 1 mole of omeprazole as shown in Table 5 and 5 in example.

## 2) Method of preparing soft capsule and process of coating long dissolving capsule

Next step is to place stabilized emulsion prepared according to above method in to soft gelatin capsule and to seal capsule. In general gelatin contains small amount of moisture. It is desirable to use gelatin with low moisture. After sealing the capsule, out side of capsule is coated with slow dissolving coating agent. Organic carboxyl group in the slow dissolving polymer retards moisture migration. By doing so it protects omeprazole emulsion from degradation by moisture. Cellulose acetate phthalate or hydroxypropylmethyl cellulose phthalate was used as a low dissolving coating agent to coat soft gelatin capsule by dissolving in solvent with plasticizing agent. The plasticizer was diethylphthalate or dibutyl phthalate (refer to Table 3). To determine optimum amount of plasticizer slow dissolving film made of baratin matrix that can be changed in penetration of stomach acid by plasticizer. Two types of coating were prepared: First sample contained cellulose acetate phthalate with polyethyleneglycol as a plasticizer and second sample contained diethylphthalate as a plasticizer. The swelling rates were determined in pH 1.2 buffer solution. (refer Table 4). Stomach acid penetration rate was significantly lower in diethyl phthalate, which is water insoluble, than polyethyleneglycol. desirable use level of plasticizer was 10-35% of dry weight of cellulose acetate phthalate. In general the acid resistance goes down when high level of plasticizer was used. Therefore it is recommended not use high level of diethylphthalate.

Table 3 Composition of slow dissolving coating agent.

	Composition	Weight(%)
Slow dissolving coating agent	Cellulose acetate phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate	100
Plasticizer	Diethylphthalate or polyethyleneglycol	DEP: 20-30 PEG: 10-20
Solvent	Ethylacetate and isopropanol mixture (1:1)	Proper amount

Dibutylphthalate can be used as high as 25-35%.

Table 4. Swelling experiment.

Time	Plasticizer				
	CAP	CAP+PEG	CAP+DEP	CAP+PEG+GEL	CAP+DEP+GEL
0	0	0	0	0	0
1	3	15	3	5	4
2	3	16	3	7	4
3	4	18	4	10	5
4	4	22	4	11	5
5	5	23	5	12	6
6	5	25	5	13	7
7	6	25	6	14	8

CAP: Cellulose acetate phthalate

DEP: Diethylphthalate

PEG: Polyethyleneglycol 8000

GEL: Gelatin

Swelling ratio =  $(W_s - W_o / W_o) \times 100$

W<sub>s</sub>: swollen weight

W<sub>o</sub>: Dry weight

Lower the rate lower water penetration.

The results of experiment on the effect of type of plasticizer on the swelling in artificial stomach juice are shown in Table 4. The effect of type of plasticizer on the stability of omeprazol by determining remaining amount are shown in Table 5. In this invention method of intake of capsule was one capsule a day. Advantages of this invention are that slow dissolving soft capsule is more stable than tablet form or hard capsule and easy to manufacture and convenient to take by mouth.

Followings are description of real examples of this invention.

#### Example 1- 22

Preparation of stabilized emulsion:

According to Table 5 formula omeprazol, stabilizer, emulsifier corn oil were mixed uniformly to make emulsion. In this example batch sized is good enough to make 1000 capsules.

Table 5. See the original copy

#### Emulsion Stability:

The emulsion stability was observed at harsh condition for 7 weeks at 40C. In Example 2-5 and Example 10 and Example 20, there was no change for 3 weeks. More desirable and stable examples were Example 4-5 and 10 and 20.(refer Table 6) .

Table 6. See table in original copy.

#### Example 23.

Preparation of soft gelatin capsule: gelatin was mixed with water at 1:1 ratio and glycerine added as plasticizer. The softness of gelatin depend on the amount of glycerine added. In this example 40% glycerine was added. Above Examples 1-22 emulsions from desirable examples Example 2-5, 10 and 20 placed in soft capsule prepared with soft gelatin capsule machine according to Korean soft capsule processing method. About 950 capsules were prepared from each example by filling 500mg per capsule.

#### Example 24.

Coating of soft capsule with slow dissolving coating agent:  
Samples from the most desirable examples of Example 2-5, 10 and 20 were used to coat with slow dissolving coating agent. Mixture of ethylacetate and isopropanol at 1:1 ratio used to solubilize celluloseacetatephthalate(CAP) at 15% w/v. For plasticizer, DEP was used at 30% of CAP. This material was used to coat soft capsule and capsule weigh about 750mg.

#### Experimental example:

Samples from above Examples 2-5, 10 and 20 were used to study the acid tolerance and process stability

##### 1. Acid tolerance

Acid tolerance was studied as follows: Finished capsules were used to test acid tolerance by using a instrument specially made by inventor here instead of purchasing it purchasing from outside. The emulsion was place in one side of diffusion membrane and other side of membrane stomach juice without enzyme(USP) was placed between these two material and gelatin membrane coated with slow dissolving agent(act as a soft gelatin capsule shell) and then periodically sample was taken and analyzed to study the acid tolerance. This instrument was kept at 37C, and stomach juice and emulsion were stirred at 50rpm. Omeprazol content was analyzed every hour for 6 hours. Because of difficulty of taking samples from Example 2,3,4 and 5, as seen in Table 7 there is slight error but stabilizing ratio of omeprazol and cimetidine is about 1:0.5-3.0 mole(refer to Figure 6). Especially more than 96% retention was obtained at 1:2 ratio for more than 6 hours.

Table 7. See table in original copy

In example where triethanolamine and omeprazol at 1:1 ratio, remaining amount and rate of omeprazol is shown in Figure 7. Figure 8 and 9 shows the effect of stabilizer on the retention time. The result on the experiment with choline (1:3 mole) was omitted but the result would be similar.

This invention of slow dissolving soft capsule containing omeprazol has advantages of superior stability and easy to manufacture and easy to take. Therefore it is commercially very important invention.

Claim 1.

Composition of slow dissolving soft capsule consists of omeprazol, GMS as an emulsifier at 5-9/v%, corn oil, mixture of cimetidine, triethanolamine and choline as stabilizer at 1:0.5-3.0 mole ratio and slow dissolving coating agent consists of diethylphthalate or dibutylphthalate as plasticizer at 10-35 weight % and solvent.

Claim 2.

Method of preparing slow dissolving soft capsule consists of emulsification of omeprazol with corn oil in the presence of GMS as a emulsifier at 5-9/v% and stabilization process consists of use of mixture cimetidine and triethanolamine and choline at 0.5-3.0 mole ratio, and emulsion is placed in capsule that coated with diethylphthalate or dibutylphthalate as a plasticizer at 10-35 weight % and solvent.



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

A61K 31 /415

A61K 9 /48

A61K 31 /44

(11) 등록번호

특0131375

(24) 등록일자

1997년 11월 29일

(21) 출원번호

특 1993-021696

(65) 공개번호

특 1995-010916

(22) 출원일자

1993년 10월 19일

(43) 공개일자

1995년 05월 15일

(73) 특허권자

이승진

서울특별시 영등포구 신길6동 우성아파트 203동 1207호

이한구

서울특별시 서초구 반포4동 549-11

(72) 발명자

이승진

서울특별시 영등포구 신길6동 우성아파트 203동 1207호

이한구

서울특별시 서초구 반포4동 549-11

(74) 대리인

김재천

특허청장 (인)

(54) 오메프라졸의 장용성 연질캡슐제제의 제조방법

본 발명은

본 발명은 오메프라졸을 함유하는 연질캡슐을 제조함에 있어서, 글리세릴모노스테아레이트를 함유하는 식물유에 오메프라졸 1몰에 대하여 안정화제로 시메티딘, 트리에탄올아민 및 칼슘으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 0.5몰 내지 3.0몰의 몰비율로 첨가시키고, 균질화시켜 현탁액을 제조한 후, 연질캡슐라틴액에 분산하고, 얻어진 연질캡슐의 표면에 상용성피복제, 니에틸프탈레이트 기소제 및 용제로 구성된 장용성 피복물질을 피복시켜 오메프라졸의 장용성 연질캡슐을 제조하는 방법이다. 본 발명에 따르면 기존의 정제나 경질캡슐제의 제조방법보다 간편한 방법으로 제조될 수 있으며, 안정성이 확보된 제제물 얻을 수 있다는 장점이 있다.

본 발명은

본 발명은

[발명의 명칭]

오메프라졸의 장용성 연질캡슐제제의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 오메프라졸의 pH에 따른 안정성 비교그래프이고,

제2도는 글리세릴모노스테아레이트(GMS)의 농도에 따른 현탁액의 안정성 비교그래프이며,

제3도는 시메티딘에 의한 오메프라졸 현탁액의 안정성 비교그래프이고,

제4도는 가소제 종류에 따른 인공위액에서의 평온을 비교그래프이며,

제5도는 가소제가 오메프라졸 연질캡슐의 안정성에 미치는 영향을 보인 그래프이고,

제6도는 시메티딘 농도에 의한 오메프라졸 연질캡슐의 안정성 비교그래프로써, 오메프라졸의 잔존량과 잔존율을 나타내며

제7도는 안정화제로 트리에탄올아민을 함유한 오메프라졸 연질캡슐의 안정성 비교그래프로써, 오메프라졸의 잔존량과 잔존율을 나타내고,

제8도와 제9도는 실시예3(시메티딘함유), 실시예10(트리에탄올아민함유)의 제제중 부형제 및 안정제에 따른 Retention time의 차이를 측정한 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 위산분비를 억제하고 위장관세포 보호효과를 가진 오메프라졸(omeprazole)의 경구제형인 연질캡슐제제의 제조 방법에 관한 것이다. 오메프라졸(5-메톡시-2-(((4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리디닐)메틸)-술폰닐)-1H-벤즈이미다졸)은 강력한 위산분비 억제작용을 나타내며(란세트(Lancet) 1982. 11. 1223--1224), 위궤양 및 십이지장궤양 치료에 좋은 효과를 내고 있다. 그러나, 오메프라졸은 산성에서 매우 불안정하여 제제화에 문제가 있었다. 예를 들면 오메프라졸의 반감기는 PH 5.0에서 약 5시간, PH6.0에서는 12시간이었다. (제1도 및 Pilforant, Cedesberg : Scand.J.Gastroenterology 1985.20(부록108) 113~120참조) 또한, 오메프라졸은 습기나 극성유기용매등에서 분해가 촉진되나 알칼리성이나 습기차단에 의해 안정성이 확보될 수 있었다. 이러한 물성을 이용하여 오메프라졸이 위장에서 분해되지 않고 소장에도 도달하도록 하기 위한 경구용제형이 개발되었다. 대한민국 특허공보 공고번호 제91-4579호에는 알칼리 반응화합물과 혼합한 오메프라졸 또는 알칼리 반응 화합물을 혼합해도 좋은 오메프라졸의 알칼리염을 작은 비드 또는 정제형태로 된 코어로 형성시키고 이 코어를 물 중에서 용해되거나 신속히 분해되는 정제부형제 또는 폴리머성 수용성 필름 형성화합물로서 알칼리성 반응 코어와 장용피층인 외피층 사이에서 PH-완충알칼리성 화합물을 함유해도 좋은 1개 이상의 불활성 반응 내피층으로 피복시킨 후 내피 피복 코어를 장용피로 추가 피복시키는 것을 특징으로 하고 있다. 그러나, 이 방법에 의해서도 안정성 확보가 불확실함은 물론 제제화공정이 복잡하고, 궤양치료를 필요로 한 알칼리 화합물을 다량 복용해야 한다는 문제가 있었다. 대한민국 공개특허공보(A) 제91-15297호등에는 전기 특허공보 제91-4579호의 알칼리 화합물 대신 알기닌, 리진 또는 히스티딘 등의 염기성 아미노산을 가하고 있다. 이 경우도 제제화 공정이 복잡하고 안정성의 확보가 어렵기는 마찬가지이다. 그 밖에 미합중국 USP-2540979, 독일연방공화국 특허공고 DE-E-2336218, DE-A-1204363, DE-A-1617615 및 국제특허출원공개 WO88/03436호 등에 여러 가지 방법이 기재되어 있으나 대개 알칼리 화합물로 PH를 올려 보호시킨 후 장용피를 형성하여 소장에서 흡수시키고 있다.

본 발명의 목적은 장기 보관시에 안정하며 복용시 위산의 매질하에서 내성이 강하고 중성에서 알칼리성 매질에서 신속히 용해하여 흡수가 잘 되는 장용제제형 만드는데 있다. 이에 본 발명자들은 풀이니 위액 등의 공격, 점막을 차단시키는 방법으로 오메프라졸을 식물유, 특히 옥수수기름에 적절한 현탁화제인 글리세릴모노스테아레이트를 가하여 분산시켜 현탁액을 제조하고, 이를 연질 젤라틴캡슐에 봉입하여 장용피로 피복시키는 방법을 발명하였다. 그리고, 니이거 식물유인 옥수수기름이나 젤라틴에 들어 있는 미량의 수분 등에 의하여 오메프라졸이 분해되는 것을 막기 위해 안정화제로 여러 가지 약물을 시험한 결과 위궤양 치료제로 널리 쓰이는 시메티딘, 트리에탄올아민 및 폴란우로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 오메프라졸 1일량에 대하여 0.5-3.0회의 비율로 보장하였을 때 기존의 알칼리화제 사용시 보다 훨씬 뛰어난 안

정성이 있음을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 오메프라졸 경구용 제제를 제조함에 있어서, 오메프라졸과 공존시켜 제제 내에서 높은 안정화 효과를 내어 약제에 대한 안전성이 확보된 시메티딘, 트리에탄올아민 및 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 안정화제로 사용하고, 특히 소장에서 신속하게 용해, 용출될 수 있는 새로운 장용성의 오메프라졸 경구용 약제를 제공하는 것을 특징으로 한다. 즉, 본 발명은 오메프라졸, 현탁화제인 글리세릴모노스테아레이트, 옥수수 기름과, 안정화제로 시메티딘, 트리에탄올아민 및 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 오메프라졸 1몰에 대해 0.5~3.0몰의 용비율로 구성된 현탁액과 젤라틴 및 장용성피복물질을 함유하는 오메프라졸의 장용성연질캡셀과, 그의 제조방법으로 오메프라졸을 현탁화제인, 글리세릴모노스테아레이트 존재하 식물유인 옥수수기름에 현탁시키는 오메프라졸 약제의 안정화방법, 보다상세히는 오메프라졸을 현탁화제 존재하 옥수수기름에 현탁시키며, 여기에 상기 기재된 1종의 약제학적으로 허용가능한 안정화제를 가하는 오메프라졸 약제의 안정화방법에 의하여 현탁액을 제조하고, 이를 연질캡셀로 제제화하는 기술구성으로 이루어진다.

본 발명의 제조방법을 요약하면 다음과 같다.

먼저, 주성분인 오메프라졸을 현탁화제인 글리세릴모노스테아레이트 존재하 식물유인 옥수수기름에 현탁시키고, 여기에 안정화제로 시메티딘, 트리에탄올아민 및 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 오메프라졸 1몰에 대해 0.5~3.0몰의 용비율로 가하여 균질화시켜 현탁액을 제조한후, 이를 연질젤라틴캡셀에 봉입하고, 이어서 장용성피복제, 가스제 및 용제로 구성된 장용성 피복물질로 피복시켜 오메프라졸의 장용성 연질캡셀을 제조하는 방법이다. 이하 본 발명을 각종실험에 와 더불어 보다 구체적으로 상세히 설명하고자 한다.

#### 1) 현탁액의 제조과정

오메프라졸은 보관중이나 내복시 위에서 안정성이 확보되어야 한다. 오메프라졸을 수소이온 방출의 우려가 없는 식물유인 옥수수기름에 효과적으로 현탁시켜 안정화를 시켰다. 이때 젤라틴과 옥수수기름에 함유되어 있는 소량의 수분에 의해 경시적으로 변색, 분해되는 것을 막기위해 안정화제로 시메티딘, 트리에탄올아민 및 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 가한다. 또한 현탁액의 안정성에 중요한 영향을 미치는 현탁화제인 글리세릴모노스테아레이트(GMS)를 분산매에 가하여 현탁시켜 현탁액을 제조한다. 먼저, 현탁액에 대한 현탁화제인 GMS의 안정화 영향을 다음의 표-1로 나타내었다.

글리세릴모노스테아레이트(GMS)의 농도에 따른 현탁 안정성

(기본 현탁액조성 : 하기 실시예 5의 처방을 근거로하여 현탁화제의 농도만을 달리함)

현탁화제의 양(W/V%)	안정성
1%	40시간후 60%침전
3%	70시간후 10%침전
5%	300시간 이상 안정
7%	300시간 이상 안정
9%	300시간 이상 안정

상기 표-1에서 볼수 있는 바와 같이, 오메프라졸을 현탁시킬 때 가하는 글리세릴모노스테아레이트의 양은 5~9%를 사용함이 우수하였다(제2도 참조). 만일 5%이하로 사용할 때 현탁제내에서 분산된 입자들이 수시간 내 침강을 하며 10%이상

사용할 때 제제의 형성이 이루어지지 않으므로 상기와 같은 범위로 사용해야 한다. 이어서, 안정화제의 종류에 따른 오메프라졸의 안정성 시험을 하였는데, 안정화제인 시메티딘, 트리에탄올아민, 폴린 및  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  각각 오메프라졸과 1:1로 사용하여 수용액을 만들고 40°C에서 4일간 방치후 오메프라졸의 함량을 분석하여, 그 결과를 표-2에 기재하였다.

안정화제의 종류에 따른 오메프라졸의 안정성

안정화제	M.W	사용량(g)	용비	4일 후 함량
오메프라졸	345.42	20(0.06몰)	-	-
시메티딘	252.34	15(0.06몰)	1 : 1	51%
트리에탄올아민	149.19	9(0.06몰)	1 : 1	53%
폴린	104.17	6(0.06몰)	1 : 1	50%
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	151.96	8.3(0.06몰)	1 : 1	32%

상기의 시험결과, 안정화제로 시메티딘, 트리에탄올아민 또는 폴린을 안정화제로 사용한 수용액중에서는 50%이상의 잔존량을 확인할 수 있었으나, 안정화제로  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 를 사용한 수용액을 30%정도의 저조한 잔존량을 보였다. 따라서, 시메티딘, 트리에탄올아민 또는 폴린을 오메프라졸을 주원료한 경구용 제제를 제조함에 있어서는 시메티딘, 트리에탄올아민 또는 폴린을 안정화제로 사용함이 추천되는 것이다. 이어서, 오메프라졸을 주원료한 연질캡셀을 제조함에 있어서, 시메티딘, 트리에탄올아민 또는 폴린이 오메프라졸 현탁액의 안정성에 미치는 영향을 살펴본 결과 다음과 같았다. 먼저, 하기 실시예 1 및 실시예 2의 처방에 근거하여 옥수수기름에 글리세릴모노스테아레이트(GMS)를 가하고 가열 교반하여 녹인 다음 시메티딘을 가하고 오메프라졸을 가한 다음 충분히 교반한 전질균질한 현탁액을 만들어 산란하는 오메프라졸을 6시간 후 측정했을 때, 잔존량(amount remained)은 2회 평균하여 시메티딘(Cimetidine: 약어 CMT)을 가한 것은 약 83%, 시메티딘을 가하지 않은 대조군은 54%이었다. (제3도 참조) 따라서, 본 발명에 따른 이러한 현탁액제제 설계시에 안정화제로서 시메티딘, 트리에탄올아민, 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 사용하는데 특징이 있는바, 다음의 실시예(표5 참조) 및 실험예(표6참조)로부터 그 사용량은 오메프라졸 1몰에 대해 약 0.5~3.0몰의 몰비율로 사용하는 것이 바람직함을 알 수 있다.

## 2) 연질캡셀의 제조 및 장용피공정

상술한 바와 같이 안정화된 현탁액의 제조방법에 따라 제조한 위의 현탁액을 젤라틴 연질캡셀에 봉입한다. 일반적으로 젤라틴은 수분을 소량이나마 함유하고 있는바, 되도록이면 수분함유량이 적은 젤라틴의 사용이 바람직하다. 봉입후 젤라틴 연질캡셀 외부에 장용성 피복물질을 피복하면 젤라틴층이 장용피복 폴리머에 함유된 유리 카복시기에 대한 차단층이 되어 현탁액내의 오메프라졸의 안정성을 확보할 수 있다. 장용성 피복물질로서 피복제인 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 또는 하이드록시 프로필셀룰로오스 프탈레이트를 가소제와 함께 유기용매에 용해시켜, 이를 젤라틴 연질캡셀에 피복한다. 가소제로는 디에틸프탈레이트 또는 디부틸프탈레이트를 사용할 수 있다(하기 표3 참조). 이때 사용되는 가소제의 종류와 양을 알기 위하여 가소제에 의해 장용피막의 위산 투과성이 변하는 바리틴 매트릭스를 제조하고, 여기에 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 피복용 용액을 폴리 에틸렌글리콜을 가소제로 한 경우와 디에틸프탈레이트를 가소제로 한 경우의 두가지 용액을 각각 피복하고, 이를 각각 PH1.2 완충액내에서의 팽윤비를 계산하였다(하기 표4 참조). 이때 수분용성 가소제인 디에틸프탈레이트를 사용한 경우의 위산 투과도가 폴리 에틸렌글리콜을 사용한 경우보다 현저히 낮았으며, 사용되는 가소제의 양은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 건조중량에 대해 그 사용비율이 낮았으며, 사용되는 가소제의 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 건조중량의 약 10~35%를 사용하는 것이 바람직함을 알았다. 일반적으로 가소제의 양이 많을수록 내산성이 떨어지므로 가소제인 디에틸프탈레이트량에 주의가 필요하다.

장용성 피복물질의 조성

	성 분	비 율 (중량%)
장용성 피복제 (1종)	셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트(CAP) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(HPMCP)	100
가 소 제 (1종)	디에틸프탈레이트(DEP) 또는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)	DEP의 경우 20~30 PEG의 경우 10~20
용 제	에틸아세테이트와 이소프로판올의 혼합용제(1:1)	적 량 적 량

가소제로서 디부틸프탈레이트 25~35중량%까지 사용할 수 있다.

(44)

팽윤시험(팽윤비)

가소제 시간	CAP	CAP + PEG	CAP + DEP	CAP-PEG-GEL	CAP-DEP-GEL
0	0	0	0	0	0
1	3	15	3	5	4
2	3	16	3	7	4
3	4	18	4	10	5
4	4	22	4	11	5
5	5	23	5	12	6
6	5	25	5	13	7
7	6	25	6	14	8

CAP : 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트

DEP : 디에틸프탈레이트

PEG : 폴리에틸렌글리콜 8000

GEL : 젤라틴

$$\text{팽윤비(swelling ratio)} = (W_s - W_r/W_s) \times 100$$

Ws : 팽윤된 중량

Wo : 건조시 중량

팽윤비가 적을수록 수분침투율이 적다는 것을 보인다.

가소제 종류에 따른 인공위약에서의 팽윤비율 실험한 결과를 제4도에 나타내었으며, 가소제의 종류에 따른 오메프라졸 연질캡슐중 오메프라졸 잔존량을 측정한 안정성에 미치는 영향을 제5도에 나타내었다. 본 발명의 연질캡슐의 투여방법 및 투여량은 1일 1회, 1회 1캡슐씩 투여함이 요망된다. 본 발명에 따라 제조된 장용성 연질캡슐제는 기존의 정제나 경질캡슐 제제보다 안정성이 확보되고, 제도가 용이하며, 복용이 편리하다는 장점이 있다.

이하, 본 발명의 실시예를 들어 상세히 설명하면 다음과 같다.

[실시에 1~22]

안정화된 현탁액의 제조. 다음의 표-5처방에 따라 주성분인 오메프라졸, 안정화제, 현탁화제, 식용유를 균등히 혼합하여 현탁액을 제조하였다. 실시예 별로 1000캡슐을 제조할 수 있는 분량이다.

[Table 5]

(단위 : g)

성분		실시예				
		1	2	3	4	5
주성분	오메프라졸	20	20	20	20	20
	· 시메티딘	-	7.5	15	30	40
	· 트리에탄올아민	-	-	-	-	-
안정화제	· 폴린	-	-	-	-	-
	· 글리세린모노스테아레이트	-	-	-	-	-
	· 스테아레이트	-	-	-	-	-
현탁화제	· 폴리비닐피롤리돈	70	70	70	70	70
분산매	식용유(옥수수기름)	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S
	전량(단위:ml)	500	500	500	500	500

(계속)

6	7	8	9	10	11	12	13	14
20	20	20	20	20	20	20	20	20
45	60	75	-	-	-	-	-	-
-	-	-	4.5	10	18	24.58	27	36
-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	70	70	70	70	70	70	70	70
P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S
500	500	500	500	500	500	500	500	500

(계속)

15	16	17	18	19	20	21	22
20	20	20	20	20	20	20	20
-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-
-	3	6	12	16.52	20	24	30
70	70	70	70	70	70	70	70
P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S	P.S
500	500	500	500	500	500	500	500

(현탁액의 안정성)

상기와 같이 실시예별로 제조된 현탁액을 40℃의 가혹조건하에서 7주간 안정성을 측정하였는바, 실시예 2~5와 실시예 10 및 실시예 20에 따라 제조된 현탁액은 3주일간 전혀 변화가 없는 안정한 상태를 유지하였고, 더욱 안정성이 확보된 바람직한 예는 실시예 4~5와 10, 20의 예를 확인하였다. (표6 참조)

키퍼복 코어 (원탁이)의 안정성

시간 실시예	1주후	2주후	3주후	4주후	5주후	6주후	7주후
1	-	-	-	-	+	+	-
2	-	-	-	-	-	+	-
3	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	+	+
10	-	-	-	-	-	-	-

(계속)

시간 실시예	1주후	2주후	3주후	4주후	5주후	6주후	7주후
11	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	+	+	+
17	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	+
19	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-

- 분해 없음    + 약간분해    ++확실히 분해    +++심하게 분해

[실시예 23]

연질젤라틴의 캡셀의 제조. 젤라틴을 평상의 방법대로 물과 1:1의 동용적의 비로 혼합하고 여기에 가소제로서 글리세린을 첨가하였다. 이때 첨가하는 글리세린의 양에 따라 젤라틴 연질캡셀의 경도가 변하였는바, 여기서는 글리세린을 젤라틴무게의 40%를 혼합하여 사용하였다. 상기 실시예 1~22중 바람직한 실시예로 밝혀진 실시예 2~5, 10 및 20에 따라 제조된 현탁액을 상기의 연질젤라틴캡셀기제로 대한약전의 연질캡셀제 제조방법에 따라, 캡셀당 약 500mg의 내용물을 용입하여 실시예별로 각각 약 950개의 연질캡셀을 제조하였다.

[실시예 24]

연질캡셀의 장용성피복물질의 코팅. 가장 바람직한 실시예 2~5, 10 및 20에 따라 제조된 연질캡셀을 표3의 조성으로 지방성 장용성 피복제물, 용제인 에틸아세테이트와 이소프로판올의 1:1의 혼합유기용매에 용해하여 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP)가 15%/V가 되도록하고, 가소제인 디에틸프탈레이트(DEP)가 CAP의 양에 대해 30%/V가 되도록 장용성 피복물질로 피복시켰다. 연질캡셀당 무게는 약 750mg정도이었다.

[실험예]



상기 실시예 2~5, 10 및 20에 의한 제형에 대해 다음에 기재한 바와 같은 내산성 및 제제의 안정성 연구를 시험하였다.

#### 1. 내산성

제제의 내산성은 다음의 방법에 의해 연구하였다. 최종제형인 연질캡셀의 내산성을 시험하기 위하여 특수한 시험장비를 구입해야되는 번거로움이 있어 여기에서는 내산성시험을 위하여 시험의 번잡을 피하기 위하여 본 발명자가 특수제작한 장치를 사용하였는바 즉, 예비적으로 캡셀에 봉입하기전 현탁액을 확산막장치의 한쪽에 장착하고 다른 한쪽에는 효소없는 위액(USP)을 가하여 장치사이에는 장용피가 피복된 펠라틴막(본 발명의 연질캡셀의 피막과 동일역할)을 두고 시간에 따라 위산이 투과되어 들어올 때 현탁액의 내산성에 대해 시험하였다. 현탁액 장용피 피복 펠라틴막, 효소없는 위액 USP를 장착한 특수제작된 확산막장치를 37℃, 50rpm으로 교반하고 6시간 동안 현탁액내 오메프라졸의 함량을 시간별로 측정하고 그 잔존량을 계산하였다. 먼저 오메프라졸의 안정화에 가장 적합한 시메티딘의 양을 약 1:0.5, 1:1, 1:2, 1:3의 용비로 함유한 실시예 2, 3, 4 및 5에 따라 제조된 현탁액은 유상에서 수층으로 추출조작이 까다롭고 시간이 걸렸음을 감안할 때, 표7에서 보는 바와 같이 실험에 오차는 있으나 대략 오메프라졸에 대한 시메티딘의 양이 약 1:0.5~3.0의 용비까지 사용될 경우 안정성이 확보될 수 있음을 알 수 있다. (제6도 참조)

특히, 1:2의 용비에서는 6시간 이상 96%이상의 함량을 유지할 수 있었다.

오메프라졸 현탁액의 안정성

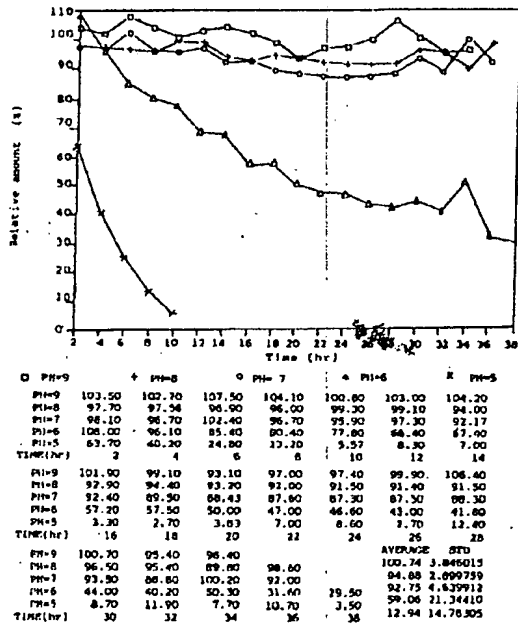
시간	실시예 2(1:0.5)			실시예 3(1:1)			실시예 4(1:2)			실시예 5(1:3)		
	①	②	평균	①	②	평균	①	②	평균	①	②	평균
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	107.09	100	104	96.58	100	99	97.88	100	99	81.65	100	91
2	75.9	100	88	97.63	94.3	96	95.98	100	99	70.47	100	85
3	72.23	100	86	88.15	97.8	93	90.73	100	95	80.12	100	90
4	75.4	93.4	84	87.71	99.6	94	84.07	100	92	83.0	100	92
5	83.32	100	91	86.74	100	94	100.4	95.2	93	82.18	80	91
6	71.14	100	85	88.94	100	95	92.14	100	96	87.16	100	94

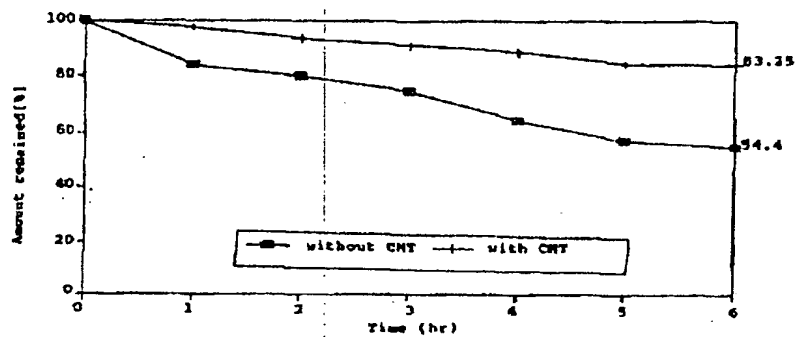
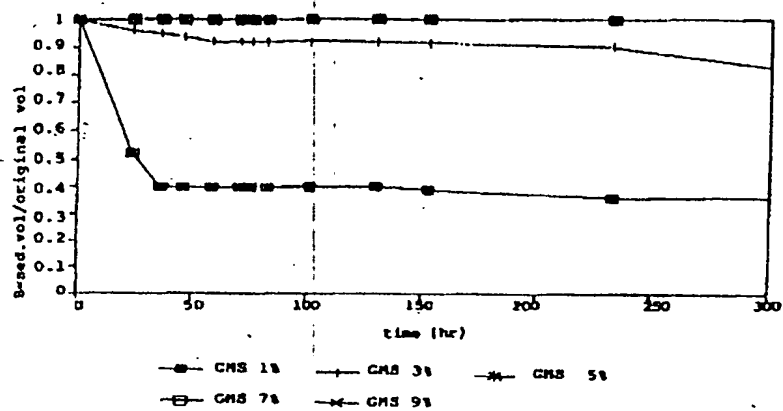
참고적으로, 트리에탄올아민을 오메프라졸 1몰에 대하여 약 1몰의 비율로 사용한 실시예 10에 따른 장용성캡셀제제 역시 상기와 같은 방법으로 실험한 결과, 오메프라졸의 잔존량 및 잔존율에 관한 비교그래프를 제7도에 나타내었으며, 아울러, 제8도와 제9도에는 실시예 3(안정제:시메티딘)에 따라 제조된 연질캡셀 및 실시예 10(안정제: 트리에탄올아민)에 따라 제조된 연질캡셀중 부형제, 안정제류에 의한 Retention time의 차이를 측정하여 그래프를 나타내었다. 안정화제로 용인을 오메프라졸 1몰에 대하여 약 3.0몰의 비율로 사용한 실시예 20에 대한 실험을 생략하였으나 현탁액의 안정성으로 보아 그 결과는 유사할 것으로 사료된다.

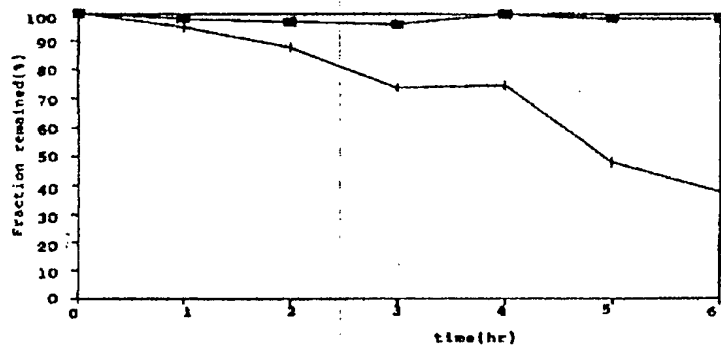
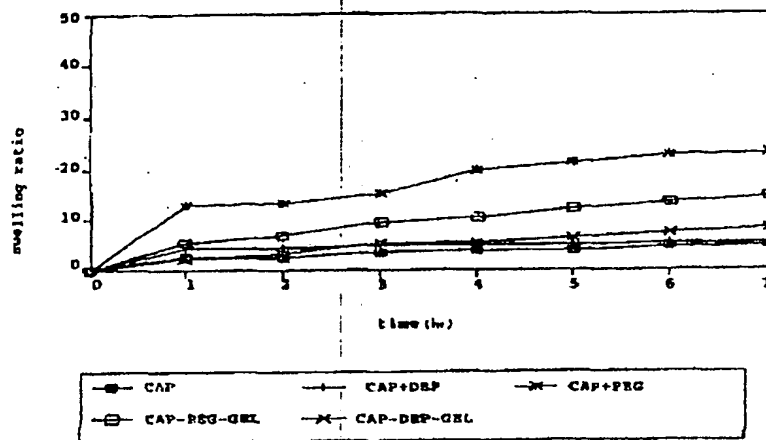
이상과 같이, 본 발명에 따라 제조된 오메프라졸 함유 장용성 연질캡셀은 제제의 안정성면에서 탁월함을 보여주고, 제조방법이 간단하며, 복용이 편리한 특징점이 있어, 산업상 매우 유용한 발명임을 알 수 있다.

청구항 1. 오메프라졸, 현탁화제인 글리세릴모노스테아레이트를 현탁액에 대하여 5-9/v%, 옥수수기름과, 안정화제로 시에티딘, 트리에탄올아민 및 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 오메프라졸 1몰에 대해 0.5~3.0몰의 몰비율로 구성된 현탁액과 젤라틴, 및 장용성 피복제, 디에틸프탈레이트 또는 디부틸프탈레이트를 가소제로 장용피복제의 10~35중량% 해당하는 량과 용제로 구성된 장용성 피복물질을 함유함을 특징으로하는 오메프라졸의 장용성 연질캡셀제.

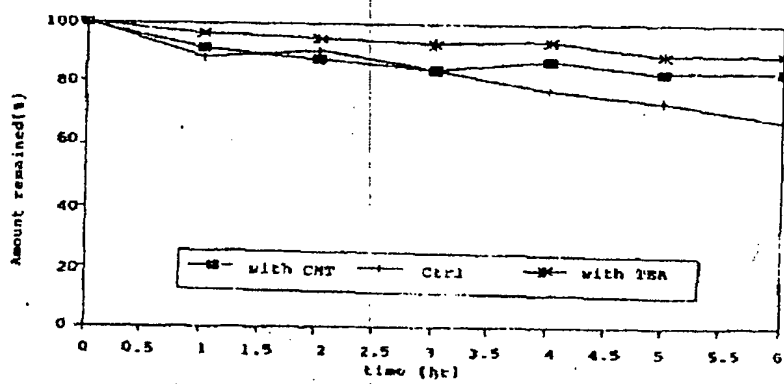
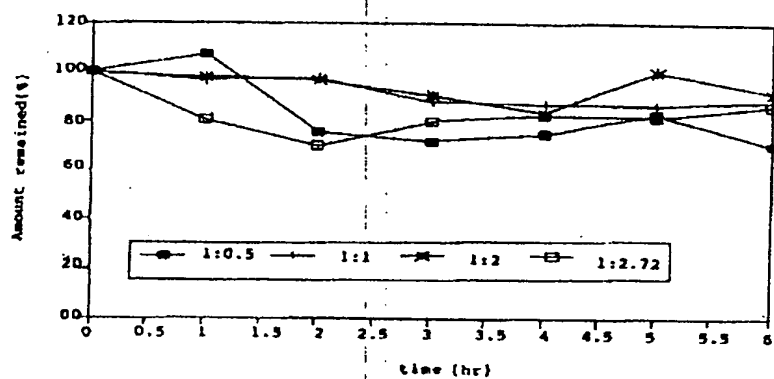
청구항 2. 오메프라졸을, 현탁화제인 글리세릴모노스테아레이트를 현탁액에 대하여 5~9/v% 존재하, 옥수수기름에 현탁시키고, 여기에 안정화제로 시에티딘, 트리에탄올아민 및 폴린으로 구성된 군으로부터 선택된 1종의 화합물을 오메프라졸 1몰에 대해 0.5~3.0몰의 몰비율로 가하여 균질화시켜 현탁액을 제조한후, 이를 연질젤라틴캡셀에 용입하고, 이어서 장용성 피복제, 가소제로 디에틸프탈레이트 또는 디부틸프탈레이트를 장용피복제의 10~35중량% 해당하는 량과 용제로 구성된 장용성 피복물질로 피복시킴을 특징으로하는 오메프라졸의 장용성 연질캡셀제제의 제조방법.







100	100
98	95
97	88
96	74.3
100	75
98	48.2
98	38



CHANNEL A INJECT 08/30/93 11:46:14

3.33 2.34  
3.40 3.54

1.82

8.30

08/30/93 11:46:14 CH="A" PS= 1.

FILE 1. METHOD O. RUN 7 INDEX 7

PEAKS	AREA%	RT	AREA BC
1	0.617	2.24	10060 02
2	0.874	2.33	14233 02
3	0.533	2.74	8685 02
4	0.249	3.2	4056 02
5	1.684	3.54	27429 02
6	0.321	3.78	5222 03
7	0.124	5.82	2026 01
8	95.598	6.56	1557476 01

TOTAL 100 1629187

1.22

2.43 2.31  
3.36 2.89

3.45

9.89

11.9

08/30/93 13:58:27 CH="A" PS= 1.

FILE 1. METHOD O. RUN 15 INDEX 15

PEAKS	AREA%	RT	AREA BC
1	1.014	2.11	11700 02
2	1.108	2.42	14859 02
3	0.187	2.88	3711 02
4	1.916	3.18	22404 03
5	0.076	5.45	875 01
6	95.415	6.22	1100711 01

TOTAL 100 1153554

CHANNEL A INJECT 08/30/93 14:11:46

3.48 2.34  
3.54

9.51

4.31

08/30/93 14:11:46 CH="A" PS= 1.

FILE 1. METHOD O. RUN 15 INDEX 15

PEAKS	AREA%	RT	AREA BC
1	0.758	2.12	10037 02
2	0.549	2.44	7263 02
3	0.312	2.88	4159 02
4	0.55	2.84	7277 02
5	0.268	3.02	3947 02
6	1.74	3.18	23025 02
7	0.186	3.8	3243 02
8	0.15	5.54	1980 01
9	95.278		1281018 01

TOTAL 100 1327571